

Über die Reaktionsfähigkeit der 2-ständigen
Methylgruppe im 2-Methyl-4-benzal-5-oxazon
und in ähnlichen Verbindungen

Inauguraldissertation
der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen

zur
Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt von

GERHARD MARKERT
aus Burgstall

Als Dissertation genehmigt
von der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Erlangen

Tag der mündlichen Prüfung: 28. November 1956

Dekan: Universitätsprofessor Dr. Th. Schneider

Berichterstatter: Privatdozent Dr. R. Pfleger

Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. G. Hesse

Sonderdruck aus: Chemische Berichte 90, 1482-1488 [1957]

Chemische Berichte 90, 1494-1499 [1957]

SONDERDRUCK AUS
CHEMISCHE BERICHTE

Fortsetzung der Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft

ROBERT PFLEGER und GERHARD MARKERT

Über α -Acylamino-acrylsäuren, IV

DER EINFLUSS DES LÖSUNGSMITTELS UND DES AN DER
KOHLENSTOFF-DOPPELBINDUNG STEHENDEN HALOGENS
AUF DIE HALOGENIERUNG DER METHYLGRUPPEN
DER α -ACETAMINO-ZIMTSÄURE-
UND DER α -*p*-TOLUYLAMINO-ZIMTSÄURE-AZLACTONE

Aus dem Chemischen Institut der Hochschule Bamberg

Chem. Ber. 90. Jahrg., 1957

Nr. 8, Seiten 1482 - 1488



ROBERT PFLEGER und GERHARD MARKERT¹⁾Über α -Acylamino-acrylsäuren, IV ²⁾

DER EINFLUSS DES LÖSUNGSMITTELS UND DES AN DER
KOHLENSTOFF-DOPPELBINDUNG STEHENDEN HALOGENS
AUF DIE HALOGENIERUNG DER METHYLGRUPPEN
DER α -ACETAMINO-ZIMTSÄURE-
UND DER α -*p*-TOLUYLAMINO-ZIMTSÄURE-AZLACTONE

Aus dem Chemischen Institut der Hochschule Bamberg

(Eingegangen am 9. April 1957)

Bei der Halogenierung des 2-Methyl-4-benzal-oxazolons-(5) in Acetanhydrid oder Tetrachlorkohlenstoff werden, anders als in Eisessig, nur Wasserstoffatome der Methylgruppe ersetzt. Im Gegensatz zum nicht bromierbaren 2-*p*-Tolyl-4-benzal-oxazon-(5) werden im 2-*p*-Tolyl-4-[α -brom-benzal]-oxazon-(5) beim Bromieren Wasserstoffatome der Methylgruppe substituiert, in Acetanhydrid im wesentlichen nur ein Wasserstoffatom, in Tetrachlorkohlenstoff zwei Wasserstoffatome. Der Ersatz des Wasserstoffatoms an der 4-ständigen Methylengruppe durch Brom führt auch beim 2-Methyl-4-benzal-oxazon-(5) zu einer weiteren Aktivierung der Methylgruppe, so daß diese einer Perbromierung zugänglich wird.

Bei der Chlorierung des Azlactons der α -Acetamino-zimtsäure in Eisessig-Acetanhydrid entsteht das 2-Trichlormethyl-4-chlor-4-[α -chlor- α -acetoxy-benzyl]-oxazon-(5)²⁾, in reinem Acetanhydrid erhält man dagegen ein Azlacton (I), das sich zu einer Dichloracetamino-zimtsäure (II) aufspalten läßt. Aus der Mutterlauge des Reaktionsgemisches kann man eine Monochloracetamino-zimtsäure (III) gewinnen. Diese Säuren sind nicht identisch mit der α -Chloracetamino- β -chlor-zimtsäure bzw. der α -Acetamino- β -chlor-zimtsäure²⁾. Während aus diesen Säuren beim hydrolytischen Abbau Phenylessigsäure entsteht, bildet sich aus II und III Phenylbrenztraubensäure³⁾. Daraus ergibt sich, daß bei der Chlorierung in Acetanhydrid weder kernständige Wasserstoffatome noch der Wasserstoff an der Kohlenstoffdoppelbindung substituiert werden. Das Auftreten von Dichloressigsäure beim hydrolytischen Abbau von II liefert den unmittelbaren Beweis dafür, daß es sich bei II um die α -Dichloracetamino-zimtsäure handelt. Analog ergibt sich für III die Struktur der α -Chloracetamino-zimtsäure.

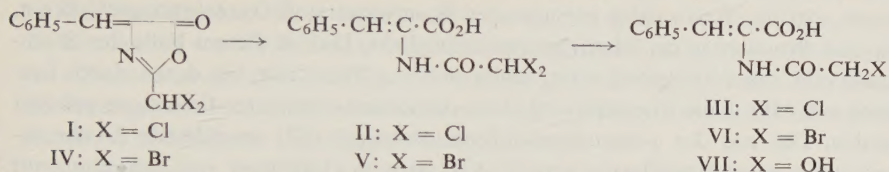
Bei der Chlorierung des Azlactons der α -Acetamino-zimtsäure, des 2-Methyl-4-benzal-oxazolons-(5), in reinem Acetanhydrid wird demnach nur die Methylgruppe chloriert. Das gleiche Verhalten zeigt dieses Oxazon gegenüber Brom, wenn Acetanhydrid, Tetrachlorkohlenstoff oder Acetanhydrid-Essigsäure-Gemische mit weniger als 60 % Essigsäure als Lösungsmittel dienen. Stets wird das 2-Dibrommethyl-4-benzal-oxazon-(5) (IV) erhalten, das in siedender verd. Essigsäure zu α -Dibrom-

1) Auszug aus der Dissertat. G. MARKERT, Univ. Erlangen 1956.

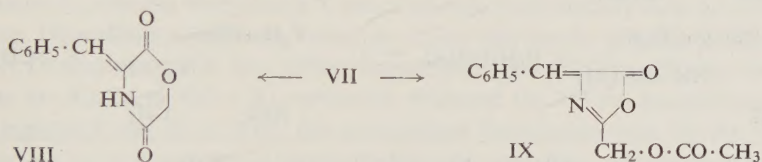
2) III. Mitteil.: R. PFLEGER und A. SAUTER, Chem. Ber. **90**, 1475 [1957], vorstehend.

3) R. PFLEGER und M. v. STRANDTMANN, Chem. Ber. **90**, 1455 [1957].

acetamino-zimtsäure (V) aufgespalten werden kann. Durch Reduktion mit Dithionit erhält man hieraus die α -Bromacetamino-zimtsäure (VI).



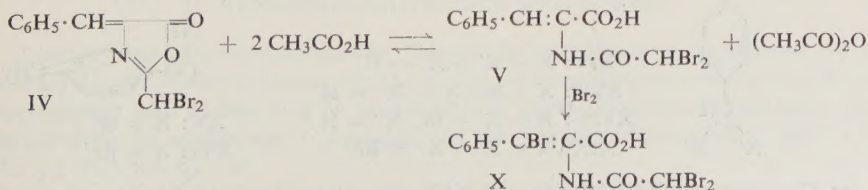
Das Bromatom von VI wird durch Alkalibehandlung leicht gegen die Hydroxylgruppe ausgetauscht. Die dabei entstehende α -Hydroxyacetamino-zimtsäure (VII) verliert beim Schmelzen 1 Mol. Wasser und geht in eine neutrale Verbindung über, die infolge ihres indifferenten Verhaltens gegen Acetylchlorid nicht das Azlacton von VII, sondern nur 3-Benzal-2.5-dioxo-morpholin (VIII) sein kann. Bei der Einwirkung von Acetanhydrid auf VII fällt VIII nur in geringer Menge an, es bildet sich hauptsächlich das Azlacton, das 2-Acetoxymethyl-4-benzal-oxazoln-(5) (IX).



Bei der Bromierung der α -Acetamino-zimtsäure, ihres Azlactons und ihrer Ester werden also je nach Ausgangsmaterial bzw. Lösungsmittel verschiedene Reaktionsprodukte erhalten. Bei den Estern wird unabhängig vom Lösungsmittel ausschließlich der Wasserstoff an der Kohlenstoffdoppelbindung substituiert. Das Azlacton hingegen wird in Acetanhydrid oder Tetrachlorkohlenstoff nur an der Methylgruppe bromiert, während in Eisessig unter Spaltung des Oxazolnringes auch noch das Wasserstoffatom an der Kohlenstoffdoppelbindung durch Brom ersetzt wird. Bei der Bromierung der freien Säure in Eisessig werden außer dem β -ständigen Wasserstoffatom auch bis zu zwei Wasserstoffatome der Methylgruppe durch Halogen ersetzt⁴⁾.

Aus dem Verhalten der Ester und des Oxazolons kann man schließen, daß die Methylgruppe nur dann bromiert wird, wenn der Oxazolnring geschlossen ist, und daß die Substitution des β -ständigen Wasserstoffs nur bei geöffnetem Oxazolnring erfolgt.

Die Bildung der α -Dibromacetamino- β -brom-zimtsäure (X) bei der Bromierung des 2-Methyl-4-benzal-oxazolons-(5)⁴⁾ in Eisessig erfolgt über das Gleichgewicht zwischen IV und V in Gegenwart von Essigsäure:



⁴⁾ R. PFLEGER und H. VOGT, Chem. Ber. 90, 1467 [1957].

erhaltenen Bromierungsprodukt läßt sich das 2-[*p*-Brommethyl-phenyl]-4-[α -brom-benzal]-oxazolon-(5) (XVIII) abtrennen. Die Benzyl-bromidgruppierung geht aus der leichten Verseifbarkeit des zweiten Bromatoms hervor. In Tetrachlorkohlenstoff geht die Bromierung von XVII so weit, daß man das 2-[*p*-Dibrommethyl-phenyl]-4-[α -brom-benzal]-oxazolon-(5) (XIX) erhält. In Acetanhydrid konkurriert die Bromierung des Lösungsmittels mit der Substitution des zweiten Wasserstoffatoms der Methylgruppe, so daß XIX nur in geringerer Menge entsteht.

Das tribromierte Oxazolon XIX findet sich auch in dem Gemisch, das bei der Bromierung von XV in Eisessig als Nebenprodukt anfällt. Vergleicht man diese Reaktion mit der Umsetzung der α -Acetamino-zimtsäure unter den gleichen Bedingungen, so zeigt sich, daß in beiden Fällen dieselbe Bromierungsstufe, nämlich ein Tribromprodukt, erreicht wird. Während bei XV aber die Monobromsäure XVI als Hauptprodukt und das Tribrom-azlacton XIX lediglich in geringer Menge anfällt, bildet sich bei der Bromierung der α -Acetamino-zimtsäure hauptsächlich die Tribromsäure X. Eine der Verbindung X entsprechende Tribromsäure wird aus XV nicht erhalten. Dieses unterschiedliche Verhalten erklärt sich durch die größere Beständigkeit des Oxazolonringes in den 2-Phenyl-oxazolonen, die eine Ringöffnung von XIX (analog der Reaktion XII $\rightarrow$ X) verhindert. Während bei XII die Ringöffnung zu X den Ringschluß von XI zu XIII, das notwendiges Zwischenprodukt für die Weiterbromierung ist, im Sinne einer Umanhydridisierung ermöglicht, unterbleibt diese Aufspaltung des Ringes bei XIX, so daß infolgedessen XVI nicht zum Oxazolon geschlossen werden kann. Bei der Bromierung von XV in Eisessig werden also nur die Mengen an Oxazolonen erhalten, die durch die wasserentziehende Wirkung des Bromwasserstoffes entstehen. Im Falle der α -Acetamino-zimtsäure erfolgt dagegen die erforderliche Oxazolonbildung hauptsächlich über das beschriebene Gleichgewicht, wobei der Bromwasserstoff anfangs durch Bildung geringer Mengen XIII diese Reaktion in Gang bringt.

Wie das Verhalten von XIV und XVII gegenüber Brom zeigt, übt ein Bromatom an der 4-ständigen Methylengruppe auf die Methylgruppe einen aktivierenden Einfluß aus, der sogar über den Benzolkern hinweg reicht. Diese Aktivierung wird auch beobachtet, wenn die Methylgruppe direkt am Oxazolonring sitzt, wie z. B. bei XIII. Während das bei der Bromierung in Acetanhydrid oder Tetrachlorkohlenstoff aus 2-Methyl-4-benzal-oxazolon-(5) entstehende IV nicht mehr weiter bromiert werden kann, erhält man aus XII 2-Tribrommethyl-4-[α -brom-benzal]-oxazolon-(5), dessen Tribrommethylgruppe leicht durch die Isonitrilreaktion nachgewiesen werden kann.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

2-Dichlormethyl-4-benzal-oxazolon-(5), Azlacton der α -Dichloracetamino-zimtsäure (I): In eine auf etwa 90° erwärmte Lösung von 18.7 g Azlacton der α -Acetamino-zimtsäure in 100 ccm Acetanhydrid wird 45 Min. lang im Sonnenlicht ein starker Chlor-Strom eingeleitet. Tags darauf wird das ausgefallene I abgesaugt und aus Eisessig umkristallisiert. Ausb. 6.4 g (25 % d. Th.), Schmp. 158°.

$C_{11}H_7O_2NCl_2$ (256.1)	Ber. C 51.59 H 2.76 N 5.47 Cl 27.69
	Gef. C 51.13 H 2.70 N 5.09 Cl 27.50

α -Dichloracetamino-zimtsäure (II): 2.5 g *I* werden unter Erwärmen in Eisessig gelöst. Die Lösung wird mit soviel Wasser versetzt, bis Trübung eintritt, und anschließend 1 Stde. gekocht. Beim Eindampfen wird ein Sirup erhalten, der allmählich erstarrt. Durch Umkristallisieren aus wenig Eisessig erhält man daraus *II* vom Schmp. 228° (Zers.), Ausb. 2.1 g (77 % d. Th.).

$C_{11}H_9O_3NCl_2$ (274.1) Ber. C 48.20 H 3.31 N 5.11 Cl 25.87
Gef. C 48.31 H 3.43 N 4.98 Cl 25.64

Beim hydrolyt. Abbau von *II* durch 5stdg. Kochen mit Essigsäure und verd. Salzsäure wurden *Phenylbrenztraubensäure* und *Dichloressigsäure* (identifiziert als Dichloracetamid) isoliert.

α -Chloracetamino-zimtsäure (III): a) Die bei der Darstellung von *I* anfallende Mutterlauge wird mit 100 ccm Wasser versetzt und 1 Stde. gekocht. Darauf wird i. Vak. eingedampft und der Rückstand in Hydrogencarbonatlösung aufgenommen. Der aus der mit Kohle gereinigten Hydrogencarbonatlösung beim Ansäuern ausfallende Niederschlag wird mehrmals aus Wasser umkristallisiert, wobei *III* in langen harten Nadeln kristallisiert. Ausb. 4.2 g (18 % d. Th.), Schmp. 198° (Zers.).

$C_{11}H_{10}O_3NCl$ (239.7) Ber. C 55.12 H 4.21 N 5.85 Cl 14.79
Gef. C 55.00 H 4.29 N 5.78 Cl 14.60

b) 1.4 g *II* werden in 30 ccm Methanol gelöst und nach Zusatz von Raney-Nickel und 0.3 ccm Pyridin unter Normaldruck hydriert. Nach Aufnahme von 115 ccm *Wasserstoff* wird die filtrierte Lösung i. Vak. eingedampft und der Rückstand in wenig Wasser gelöst. *III* wird mit verd. Salzsäure ausgefällt und aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 198° (Zers.).

2-Dibrommethyl-4-benzal-oxazolon-(5), Azlacton der α -Dibromacetamino-zimtsäure (IV): 56 g *Azlacton der α -Acetamino-zimtsäure* werden in einem Gemisch aus je 160 ccm Eisessig und Acetanhydrid*) bei 75° im Sonnenlicht mit 32 ccm *Brom* umgesetzt. Beim Abkühlen fällt *IV* in gelblichen Nadeln aus, die aus Acetanhydrid umkristallisiert werden. Ausb. 41 g (40 % d. Th.), Schmp. 180°.

$C_{11}H_7O_2NBr_2$ (345.0) Ber. C 38.29 H 2.05 N 4.06 Br 46.33
Gef. C 38.31 H 1.83 N 3.90 Br 46.15

α -Dibromacetamino-zimtsäure (V): Die Lösung von 36 g *IV* in 180 ccm siedendem Eisessig wird allmählich mit 10 ccm Wasser versetzt, 10 Min. gekocht und darauf mit weiteren 80 ccm Wasser verdünnt. Die beim Abkühlen ausgefallene *V* wird abgesaugt, bei 120° getrocknet und mit Chloroform gewaschen. Ausb. 29 g (77 % d. Th.), Schmp. 239° (Zers.).

$C_{11}H_9O_3NBr_2$ (363.0) Ber. C 36.39 H 2.50 Gef. C 36.54 H 2.59

α -Bromacetamino-zimtsäure (VI): Eine Lösung von 9 g *V* in 100 ccm 5-proz. Ammoniak wird bei 2—3° mit 5 g Natriumdithionit in 50 ccm Wasser versetzt, 30 Min. bei Raumtemp. stehen gelassen und danach mit konz. Salzsäure angesäuert. Nach etwa 3 Stdn. ist *VI* ausgefallen und wird aus 40 ccm 50-proz. Essigsäure umkristallisiert. Ausb. 5 g (71 % d. Th.), Schmp. 183° (Zers.).

$C_{11}H_{10}O_3NBr$ (284.1) Ber. C 46.50 H 3.55 N 4.93 Br 28.13
Gef. C 46.03 H 3.73 N 4.82 Br 28.31

α -Hydroxyacetamino-zimtsäure (VII): Eine Lösung von 7 g *VI* in 50 ccm 20-proz. Natriumcarbonatlösung wird 15 Min. gekocht und nach dem Abkühlen mit 15 ccm konz. Salz-

*) Die Bromierung in Acetanhydrid oder in Tetrachlorkohlenstoff ergibt infolge zu großer Löslichkeit schlechtere Ausbeuten.

säure angesäuert. VII kristallisiert nur sehr langsam aus. Umkristallisation aus 25 ccm Wasser. Ausb. 4.8 g (88 % d. Th.), Schmp. 160° (Zers.).

$C_{11}H_{11}O_4N$ (221.2) Ber. C 59.72 H 5.01 N 6.33 Gef. C 59.56 H 5.19 N 6.35

3-Benzal-2,5-dioxo-morpholin (VIII): 2 g VII werden 15 Min. auf 160–165° erhitzt und das erkaltete Schmelzprodukt anschließend aus 140 ccm Wasser umkristallisiert. Ausb. 0.73 g (40 % d. Th.), farblose, glänzende Schuppen vom Schmp. 134°.

$C_{11}H_9O_3N$ (203.2) Ber. C 65.01 H 4.47 N 6.89 Gef. C 64.81 H 4.50 N 6.80

2-Acetoxymethyl-4-benzal-oxazolon-(5), Azlacton der α -Acetoxyacetamino-zimtsäure (IX): 11 g VII werden mit 30 ccm Acetanhydrid 15 Min. gekocht. Beim Einengen i. Vak. bildet sich ein fester Kristallbrei, der scharf abgesaugt und aus 15 ccm Tetrachlorkohlenstoff umkristallisiert wird. Das dabei erhaltene Produkt wird mit 100 ccm kaltem Äther behandelt, wobei IX herausgelöst wird. (Der ätherunlösliche Rückstand besteht aus 0.6 g (6 % d. Th.) VIII.) Die äther. Lösung wird eingedampft und der Rückstand zweimal aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 1.2 g (10 % d. Th.), Schmp. 82°.

$C_{13}H_{11}O_4N$ (245.2) Ber. C 63.67 H 4.52 N 5.71 Gef. C 63.68 H 4.55 N 5.72

p-Methyl-hippursäure⁵⁾: Eine Lösung von 25 g Glycin, 8 g Natriumhydroxyd und 20 g Natriumcarbonat in 200 ccm Wasser wird unter Rühren bei 15° innerhalb von ½ Stde. mit 26 ccm *p*-Toluylsäurechlorid versetzt. Nach 3 stdg. Rühren bei 15° wird das Reaktionsgemisch ausgeäthert und die wäßr. Phase mit 80 ccm konz. Salzsäure angesäuert. Die ausgefallene Säure wird abfiltriert und nach dem Trocknen mit siedendem Toluol ausgezogen, wobei 34.5 g (88 % d. Th.) reiner *p*-Methyl-hippursäure zurückbleiben; Schmp. 161–162°.

2-*p*-Tolyl-4-benzal-oxazolon-(5), Azlacton der α -*p*-Toluylamino-zimtsäure (XIV): 40 g *p*-Methyl-hippursäure, 12 g wasserfreies Natriumacetat, 30 ccm Benzaldehyd und 110 ccm Acetanhydrid werden 1½ Stdn. auf 100° erhitzt. Das zum Teil schon während dieser Zeit auskristallisierende XIV wird nach dem Erkalten abgesaugt und mit Wasser und anschließend mit Methanol gewaschen. Beim Umkristallisieren aus 230 ccm Acetanhydrid wird XIV in fast farblosen, sechseckigen Blättchen vom Schmp. 184° erhalten. Ausb. 44.5 g (82 % d. Th.).

$C_{17}H_{13}O_2N$ (263.3) Ber. C 77.55 H 4.98 N 5.32 Gef. C 77.76 H 5.10 N 5.42

α -*p*-Toluylamino-zimtsäure (XV): 10 g XIV werden in 20 ccm Isopropylalkohol suspendiert und mit 60 ccm 3-proz. Natronlauge versetzt. Das Gemisch wird bis zur völligen Lösung des Oxazolons gekocht. Aus der erkalteten Lösung wird XV mit konz. Salzsäure ausgefällt und aus 310 ccm Eisessig umkristallisiert. Ausb. 9.3 g (87 % d. Th.), Schmp. 239–240°.

$C_{17}H_{15}O_3N$ (281.3) Ber. C 72.58 H 5.38 N 4.98 Gef. C 72.85 H 5.49 N 5.15

Methylester: 3 g XIV werden in 20 ccm Methanol suspendiert und in der Siedehitze mit einer Lösung von 0.5 g Natriumhydroxyd in 10 ccm Methanol versetzt. Man hält 5 Min. im Sieden und gießt nach Erkalten in 100 ccm Eiswasser. Die bald erstarrende Masse wird abgesaugt, getrocknet und aus 30 ccm Benzol umkristallisiert. Ausb. 2.9 g (85 % d. Th.), Schmp. 165.5°.

$C_{18}H_{17}O_3N$ (295.3) Ber. C 73.20 H 5.80 N 4.74 Gef. C 73.22 H 5.93 N 4.93

α -*p*-Toluylamino- β -brom-zimtsäure (XVI): Eine Suspension von 5 g fein zerriebenem XV in 30 ccm Eisessig wird bei 75–80° mit 1.2 ccm Brom versetzt. Die dabei entstehende Lösung wird i. Vak. eingengt, bis das Bromierungsprodukt auskristallisiert. Beim Umkristallisieren des in einer Ausbeute von 2.8 g anfallenden Rohproduktes aus 11 ccm 60-proz. Methanol

5) A. GLEDITSCH und H. MOELLER, Liebigs Ann. Chem. **250**, 376 [1889].

bleibt ein geringer Teil in der Hitze ungelöst. Aus der heiß filtrierten Lösung kristallisiert *XVI* in langen Nadeln vom Schmp. 168° (Zers.). Ausb. 2.4 g (38 % d. Th.).

$C_{17}H_{14}O_3NBr$ (360.2) Ber. C 56.68 H 3.92 N 3.89 Br 22.19
Gef. C 56.30 H 4.02 N 3.85 Br 22.58

Der in 60-proz. Methanol unlösliche Rückstand besteht aus Derivaten des 2-*p*-Tolyl-4-benzal-oxazolons-(5) mit verschiedenem Bromgehalt.

Methylester: 6 g *XV*-Methylester werden in 20 ccm Chloroform bei 35–45° mit 1.1 ccm *Brom* umgesetzt. Die Lösung wird 30 Min. gekocht und darauf i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird abgesaugt, mit wenig kaltem Tetrachlorkohlenstoff gewaschen und aus 25 ccm Isopropylalkohol umkristallisiert. Ausb. 4 g (50 % d. Th.), Schmp. 152.5°.

$C_{18}H_{16}O_3NBr$ (374.2) Ber. C 57.77 H 4.31 N 3.74 Br 21.36
Gef. C 57.79 H 4.22 N 3.59 Br 21.50

Der Ester läßt sich zu *XVI* verseifen, wenn man ihn in Aceton und 2*n* NaOH solange kocht, bis auf Zusatz von Wasser keine Trübung mehr entsteht.

2-*p*-Tolyl-4-[*α*-brom-benzal]-oxazolons-(5), *Azlacton der α-p-Toluylamino-β-brom-zimtsäure (XVII)*: 2 g *XVI* und 8 ccm Acetanhydrid werden 5 Min. gekocht. Beim Erkalten kristallisiert *XVII* in langen, gelblichen Nadeln vom Schmp. 184° aus. Ausb. 1.75 g (92 % d. Th.).

$C_{17}H_{12}O_2NBr$ (342.2) Ber. C 59.67 H 3.54 N 4.09 Br 23.35
Gef. C 59.59 H 3.34 N 3.89 Br 23.38

2-[*p*-Brommethyl-phenyl]-4-[*α*-brom-benzal]-oxazolons-(5), *Azlacton der α-[p-Brommethyl-benzoylamino]-β-brom-zimtsäure (XVIII)*: Eine auf 80° erwärmte Lösung von 3 g *XVII* in 30 ccm Acetanhydrid wird im Sonnenlicht langsam mit 1.6 ccm *Brom* versetzt. Das beim Abkühlen auskristallisierende Rohprodukt schmilzt uneinheitlich zwischen 127 und 155°. Nach zweimaligem Waschen dieses Gemisches mit je 10 ccm kaltem Benzol bleibt *XVIII* ungelöst zurück und wird aus Acetanhydrid umkristallisiert. Ausb. 0.54 g (15 % d. Th.), Schmp. 178°.

$C_{17}H_{11}O_2NBr_2$ (421.1) Ber. C 48.48 H 2.63 N 3.33 Br 37.96
Gef. C 48.68 H 2.65 N 3.43 Br 37.53

2-[*p*-Dibrommethyl-phenyl]-4-[*α*-brom-benzal]-oxazolons-(5), *Azlacton der α-[p-Dibrommethyl-benzoylamino]-β-brom-zimtsäure (XIX)*: Eine siedende Lösung von 3 g *XVII* in 35 ccm Tetrachlorkohlenstoff wird im Sonnenlicht langsam mit 2 ccm *Brom* versetzt und so lange unter weiterer Belichtung auf 65–70° gehalten, bis sich nach etwa 45 Min. ein sirupöser Bodenkörper völlig gelöst hat. Anschließend wird der Tetrachlorkohlenstoff i. Vak. vollständig abdestilliert und der Rückstand mehrmals aus Acetanhydrid umkristallisiert. Ausb. 0.4 g (9 % d. Th.), gelbliche Nadeln vom Schmp. 146.5°.

$C_{17}H_{10}O_2NBr_3$ (500.0) Ber. C 40.83 H 2.02 N 2.80 Br 47.95
Gef. C 40.57 H 1.88 N 2.94 Br 48.34

2-Tribrommethyl-4-[*α*-brom-benzal]-oxazolons-(5), *Azlacton der α-Tribromacetamino-β-brom-zimtsäure*: Eine siedende Lösung von 5 g *XII*⁴⁾ in 12 ccm Tetrachlorkohlenstoff wird im Sonnenlicht langsam mit 0.8 ccm *Brom* umgesetzt. Die nach dem Abkühlen filtrierte Lösung wird i. Vak. zur Trockne gedampft und der dabei erhaltene Rückstand mehrmals aus Tetrachlorkohlenstoff umkristallisiert. Ausb. 0.3 g (5 % d. Th.), Schmp. 141°.

$C_{11}H_5O_2NBr_4$ (502.8) Ber. C 26.27 H 1.00 N 2.79 Br 63.57
Gef. C 26.12 H 1.07 N 2.86 Br 63.85

SONDERDRUCK AUS
CHEMISCHE BERICHTE

Fortsetzung der Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft

ROBERT PFLEGER und GERHARD MARKERT

Über α -Acylamino-acrylsäuren, VI

DIE REAKTIONSFÄHIGKEIT DER METHYLGRUPPE
IN 2-METHYL-4-BENZAL-IMIDAZOLONEN-(5)

Aus dem Chemischen Institut der Hochschule Bamberg

Chem. Ber. 90. Jahrg., 1957

Nr. 8, Seiten 1494 - 1499

ROBERT PFLEGER und GERHARD MARKERT¹⁾

Über α -Acylamino-acrylsäuren, VI²⁾

DIE REAKTIONSFÄHIGKEIT DER METHYLGRUPPE IN 2-METHYL-4-BENZAL-IMIDAZOLONEN-(5)

Aus dem Chemischen Institut der Hochschule Bamberg

(Eingegangen am 9. April 1957)

Bei der Einwirkung von Brom auf 2-Methyl-4-benzal-imidazolone-(5) werden alle drei Wasserstoffatome der Methylgruppe durch Brom ersetzt. Die Methylgruppe läßt sich unter den Bedingungen der Erlenmeyer- und der Knoevenagel-Synthese mit Benzaldehyd in die Styrylgruppe überführen. Vom 1-Carbäthoxy-2-methyl-4-benzal-imidazolone-(5) ausgehend, wird das bei der Darstellung des Azlactons der α -Acetamino-zimtsäure entstehende, von M. BERGMANN beschriebene Nebenprodukt $C_{20}H_{16}O_3N_2$ synthetisiert. Die 2-Methyl-4-benzal-imidazolone-(5) lassen sich zu Mannich-Basen kondensieren.

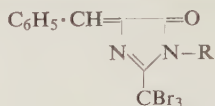
Bei der Synthese des 2-Methyl-4-benzal-oxazolons-(5) nach ERLÉNMEYER entsteht als Nebenprodukt das 1-Carboxymethyl-2-styryl-4-benzal-imidazolone-(5)²⁾ in etwa 10-proz. Ausbeute, während das entsprechende 2-Styryl-4-benzal-oxazolone-(5)³⁾ nur zu 0.1 % gebildet wird. Unter der Annahme, daß diese Styrylverbindungen aus den 2-Methyl-Derivaten durch Kondensation mit Benzaldehyd entstehen, bedeutet dieser Unterschied in den Ausbeuten, daß die Wasserstoffatome der Methylgruppe in den 2-Methyl-4-benzal-imidazolonen-(5) wesentlich beweglicher sind als im entsprechenden Oxazolone. Die vorliegende Arbeit behandelt das Reaktionsvermögen der Methylgruppe in derartigen Imidazolonen.

1) Auszug aus der Dissertat. G. MARKERT, Univ. Erlangen 1956.

2) V. Mitteil.: R. PFLEGER und J. PELZ, Chem. Ber. **90**, 1489 [1957], vorstehend.

3) K. RUFENACHT, Helv. chim. Acta **37**, 1451 [1954].

methylgruppe läßt sich in diesen Verbindungen leicht durch Isonitrilreaktion nachweisen.

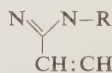
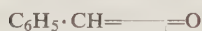


VI: R = C₆H₅

VII: R = C₆H₁₁

Die 4-ständige Methylengruppe wird in den 4-Benzal-imidazolonen-(5) also ebenso wenig durch Brom verändert wie in analogen Oxazolonen, wenn man die Aufspaltung des Fünfrings verhindert. Die Entstehung von VI aus I läßt weiterhin erkennen, daß weder am Benzolkern der Benzalgruppe noch am 1-ständigen Phenylrest Wasserstoff substituiert wird, obwohl im letzteren Fall formal die Struktur des leicht bromierbaren Acetanilids vorliegt.

Wie das Auftreten der Tribrommethylgruppe zeigt, ist die Reaktionsfähigkeit der 2-ständigen Methylgruppe in den Imidazolonen erheblich größer als im 2-Methyl-4-benzal-oxazon-(5). Dadurch wird auch der Unterschied in der Ausbeute an den beiden erwähnten Azlacton-Nebenprodukten verständlich. Die Kondensation mit Benzaldehyd verläuft bei den 2-Methyl-4-benzal-imidazolonen-(5) wesentlich leichter als beim entspr. Oxazon, das sich unter den Bedingungen der Erlenmeyerschen Azlactonsynthese nur in Spuren mit Benzaldehyd kondensieren läßt³⁾. Aus den 1-R-2-methyl-4-benzal-imidazolonen-(5) erhält man unter diesen Bedingungen in guter Ausbeute die intensiv gelben 2-Styryl-4-benzal-imidazolone-(5), z. B. aus II das 1-Cyclohexyl- (VIII), aus III das 1-n-Propyl-2-styryl-4-benzal-imidazon-(5) (IX).



VIII: R = C₆H₁₁

IX: R = C₃H₇

X: R = H

XI: R = COCH₃

XII: R = CH₂ · CO₂C₂H₅

XIII: R = CH₂ · CO₂H

Durch Umsetzung von V mit Benzaldehyd läßt sich das 1-Carbäthoxymethyl-2-styryl-4-benzal-imidazon-(5) (XII) darstellen, das durch Verseifung in das Bergmannsche Azlacton-Nebenprodukt²⁾ übergeführt werden kann, womit dessen Struktur als 1-Carboxymethyl-2-styryl-4-benzal-imidazon-(5) (XIII) endgültig bewiesen ist. Ebenso wie XIII geben alle anderen 2-Styryl-4-benzal-imidazolone-(5) mit wasserfreien, starken Säuren, wie z. B. Schwefelsäure und Perchlorsäure, intensiv rote, beständige Salze. Diese Halochromieerscheinung ist an die Styrylgruppe dieser Verbindungen gebunden, denn die entsprechenden Methylverbindungen zeigen sie nicht.

Bei der Kondensation von Benzaldehyd mit dem am sek. Stickstoff unsubstituierten Imidazon IV findet unter den Bedingungen der Erlenmeyer-Synthese außer der Benzalsubstitution der 2-ständigen Methylgruppe auch eine Acetylierung des Stickstoffatoms 1 statt. Das hierbei erhaltene 1-Acetyl-2-styryl-4-benzal-imidazon-(5) (XI) wird beim Versuch der Entacetylierung völlig zersetzt. Die Darstellung des nichtacetylierten 2-Styryl-4-benzal-imidazolons-(5) (X) gelingt aber, wenn man die Kondensation von IV mit Benzaldehyd unter den Bedingungen der Knoevenagel-Synthese durchführt. In siedendem Acetanhydrid geht X quantitativ in XI über. Eine Substitution des 1-ständigen Wasserstoffatoms in X durch den Essigsäurerest mit Hilfe von Halogenessigsäure bzw. deren Ester unter Bildung von XIII bzw. XII gelingt jedoch nicht.

1-Cyclohexyl-2-methyl-4-benzal-imidazol-5 (II): a) Man erhitzt 1 g α -Acetamin-zimtsäure-cyclohexylamid i. Vak. 15 Min. auf 210°, nimmt die erkaltete Schmelze in 10 ccm Aceton auf, filtriert nichtumgesetztes Amid ab und dampft die Acetonlösung i. Vak. ein. Das dabei in fester Form zurückbleibende II wird aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 0.25 g (23% d. Th.), gelbliche Rhomben vom Schmp. 133.5°.

$C_{17}H_{20}ON_2$ (268.3) Ber. C 76.09 H 7.51 N 10.44 Gef. C 76.08 H 7.57 N 10.41

b) Eine zum Sieden erhitzte Lösung von 20 g *2-Methyl-4-benzal-oxazol-5* in 200 ccm Xylol wird mit 15 ccm Cyclohexylamin versetzt und 16 Stdn. unter Rückfluß erhitzt unter Abtrennung des entstehenden Wassers in einem Wasserfänger. Nach dem Erkalten wird von 3 g α -Acetamin-zimtsäure-cyclohexylamid abfiltriert und das Filtrat auf 30 ccm eingeeengt. Das tags darauf auskristallisierte II wird mehrmals aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 10.7 g (37% d. Th.), Schmp. 133.5°.

1-n-Propyl-2-methyl-4-benzal-imidazol-5 (III): Analog II, b) aus 20 g *2-Methyl-4-benzal-oxazol-5* und 13 ccm *n*-Propylamin durch 8stdg. Erhitzen. Umkristallisation aus Isopropylalkohol. Ausb. 11 g (45% d. Th.), gelbliche Blättchen, Schmp. 88°.

$C_{14}H_{16}ON_2$ (228.3) Ber. C 73.66 H 7.06 N 12.27 Gef. C 73.31 H 7.04 N 12.46

2-Methyl-4-benzal-imidazol-5 (IV): In eine Lösung von 20 g *2-Methyl-4-benzal-oxazol-5* in 100 ccm Chloroform wird bei 40° 1 Stde. lang trockenes Ammoniak eingeleitet, wobei α -Acetamin-zimtsäureamid ausfällt. Ausb. 21 g (96% d. Th.), farblose Nadeln, Schmp. 203° (Zers.).

10 g des Amids werden in 15 ccm Formamid 1 Stde. auf 135–140° erhitzt. Beim Abkühlen fällt IV aus der Lösung aus; es wird nach 5 Stdn. abgesaugt, mit 15 ccm 30-proz. wäßr. Isopropylalkohol und 200 ccm Wasser gewaschen und aus Benzol umkristallisiert. Ausb. 2.4 g (26% d. Th.), gelbe Nadeln, Schmp. 173.5° (Zers.).

$C_{11}H_{10}ON_2$ (186.2) Ber. C 70.95 H 5.41 N 15.05 Gef. C 70.97 H 5.47 N 14.81

1-Carbäthoxymethyl-2-methyl-4-benzal-imidazol-5 (V)⁷⁾: Analog IV aus 4 g *N*-[α -Acetamin-cinnamoyl]-glycin-äthylester in 2 ccm Formamid. Umkristallisation aus Methanol, Ausb. 1.35 g (36% d. Th.), gelbe Nadeln, Schmp. 132°.

Die Substanz gibt mit dem nach GRÄNACHER und MAHLER⁷⁾ dargestellten Imidazol-5on keine Schmelzpunktsdepression.

1-Phenyl-2-tribrommethyl-4-benzal-imidazol-5 (VI): Eine Lösung von 8 g I in 30 ccm Eisessig wird bei 80° im Sonnenlicht mit 5 ccm Brom versetzt. Die erkaltete Lösung wird unter Rühren in 150 ccm Wasser gegossen. Der dabei entstehende Niederschlag wird bei 100° getrocknet, mit Äther gewaschen und aus viel Methanol umkristallisiert. Ausb. 2.5 g (16% d. Th.), gelbliche Nadeln vom Schmp. 171°.

$C_{17}H_{11}ON_2Br_3$ (499.0) Ber. C 40.93 H 2.22 N 5.62 Br 48.03

Gef. C 41.06 H 2.29 N 5.51 Br 48.31

1-Cyclohexyl-2-tribrommethyl-4-benzal-imidazol-5 (VII): Analog VI aus 8 g II in 40 ccm Eisessig mit 5 ccm Brom. Der erhaltene Niederschlag wird mit 100 ccm siedendem Methanol gewaschen, in 45 ccm siedendem Essigester gelöst und mit 115 ccm Methanol versetzt. Schließlich wird aus Essigester umkristallisiert. Ausb. 2.2 g (14% d. Th.), gelbe Rhomben oder gelbliche Nadeln, Schmp. 171.5°.

$C_{17}H_{17}ON_2Br_3$ (505.1) Ber. Br 47.50 Gef. Br 47.79

1-Cyclohexyl-2-styryl-4-benzal-imidazol-5 (VIII): 3 g II, 0.6 g wasserfreies Natriumacetat, 3 ccm Acetanhydrid und 1.5 ccm Benzaldehyd werden 2½ Stdn. auf 97° erwärmt. Der aus der erkalteten Lösung ausgefallene Niederschlag wird nach 4 Stdn. abgesaugt, mit Wasser

und Methanol gewaschen und anschließend mehrmals aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Ausb. 1.2 g (31 % d. Th.), orangegelbe, seidige Nadeln, Schmp. 202.5°.

$C_{24}H_{24}ON_2$ (356.5) Ber. C 80.86 H 6.79 N 7.86 Gef. C 80.35 H 6.80 N 8.01

1-n-Propyl-2-styryl-4-benzal-imidazol-5 (IX): 4.5 g III, 1.2 g wasserfreies Natriumacetat, 6 ccm Acetanhydrid und 3 ccm Benzaldehyd werden 4 Stdn. auf 97° erhitzt. Die erkaltete Lösung wird in 60 ccm Wasser gegossen und der entstehende Niederschlag auf Ton abgepreßt. Durch mehrfaches Umkristallisieren aus Methanol erhält man IX in orangegelben, derben Nadeln vom Schmp. 106°. Ausb. 1.7 g (27 % d. Th.).

$C_{21}H_{20}ON_2$ (316.4) Ber. C 79.72 H 6.37 N 8.85 Gef. C 79.58 H 6.25 N 8.87

2-Styryl-4-benzal-imidazol-5 (X): 2 g IV werden mit 20 ccm Benzol, 6 ccm Eisessig, 2 ccm Benzaldehyd und 0.5 ccm Diäthylamin 7 Stdn. gekocht. Nach dem Erkalten kristallisiert X aus. Umkristallisation aus 13 ccm Dioxan. Ausb. 1.1 g (38 % d. Th.), winzige gelbe Nadeln, Schmp. 227°.

$C_{18}H_{14}ON_2$ (274.3) Ber. C 78.81 H 5.14 N 10.21 Gef. C 78.61 H 5.20 N 10.10

1-Acetyl-2-styryl-4-benzal-imidazol-5 (XI): 2 g IV, 0.6 g wasserfreies Natriumacetat, 3 ccm Acetanhydrid und 1.5 ccm Benzaldehyd werden 5 Stdn. auf 97° erhitzt. Das beim Erkalten ausfallende XI wird mehrmals aus Eisessig umkristallisiert. Ausb. 0.7 g (20 % d. Th.), goldgelbe, filzige Nadeln, Schmp. 184°.

$C_{20}H_{16}O_2N_2$ (316.3) Ber. C 75.93 H 5.10 N 8.86 Gef. C 75.84 H 5.09 N 8.67

XI kann auch aus X durch 2stdg. Erhitzen mit Acetanhydrid in annähernd quantitativer Ausbeute erhalten werden.

1-Carbäthoxymethyl-2-styryl-4-benzal-imidazol-5 (XII): a) 4 g V, 1 g wasserfreies Natriumacetat, 5 ccm Acetanhydrid und 2 ccm Benzaldehyd werden 3½ Stdn. auf 97° erhitzt. Das nach dem Erkalten auskristallisierende XII wird mehrmals aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 0.8 g (15 % d. Th.), goldgelbe Nadeln, Schmp. 126°.

$C_{22}H_{20}O_3N_2$ (360.4) Ber. C 73.31 H 5.59 Gef. C 73.63 H 5.73

b) In die zum Sieden erhitzte Suspension von 5 g XIII²⁾ in 100 ccm absol. Äthanol wird 4 Stdn. lang trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. Aus der i. Vak. auf 30 ccm eingeeengten Lösung fällt der Ester allmählich aus, der in 12 ccm siedendem Methanol mit Kohle behandelt wird. Die nach Zusatz von 6 ccm Wasser entstehende Fällung wird mehrmals aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 1.1 g (20 % d. Th.), Schmp. 126°.

1-Carboxymethyl-2-styryl-4-benzal-imidazol-5 (XIII): Eine Lösung von 1 g XII in 25 ccm Aceton wird mit 3 ccm 2*n* KOH über Nacht stehen gelassen. Dann werden 50 ccm Äther zugefügt und der entstehende goldgelbe Niederschlag mit 20 ccm 4-proz. Salzsäure versetzt. Das dabei erhaltene XIII wird aus Essigsäure umkristallisiert. Ausb. 0.48 g (52 % d. Th.), Schmp. 256° (Zers.). Diese Verbindung gibt mit dem von Bergmann beschriebenen „Azlacton-Nebenprodukt“²⁾ keine Schmelzpunktsdepression.

1-Cyclohexyl-2-[β -dimethylamino-äthyl]-4-benzal-imidazol-5-hydrochlorid (XIV): Eine Lösung von 3 g II in 30 ccm Dioxan wird mit 1.5 g Dimethylamin-hydrochlorid, gelöst in 4 ccm Wasser, und mit 1.5 ccm 37-proz. Formaldehyd versetzt. Das Gemisch wird unter gelegentlichem Schütteln 36 Stdn. bei Raumtemp. stehen gelassen. Das dabei abgeschiedene XIV (2.1 g) wird abgesaugt, mit Äther gewaschen und in 28 ccm siedendem Isopropylalkohol gelöst. Nach dem Erkalten wird die Lösung mit 40 ccm Äther versetzt. Ausb. 1.1 g (28 % d. Th.), gelbliche Nadeln, Schmp. 177.5° (Zers.).

$C_{20}H_{28}ON_3Cl$ (361.9) Ber. C 66.37 H 7.80 N 11.61 Cl 9.80
Gef. C 66.69 H 7.99 N 11.22 Cl 9.71

Lebenslauf

Am 4. April 1931 wurde ich, Gerhard Markert, in Burgstall, Landkreis Kronach, als Sohn des Messungsoffizianten Lorenz Markert und seiner Ehefrau Anny Markert, geb. Lindner, geboren. Vom 12. April 1937 bis 15. Juli 1941 besuchte ich die Volksschule in Bamberg. Am 15. September 1941 trat ich in die damalige Oberschule für Jungen an der Kapuzinerstraße in Bamberg ein. An derselben Anstalt, jetzt Oberrealschule Bamberg, legte ich im Juli 1950 die Reifeprüfung ab. Im November 1950 begann ich an der Phil.-Theol. Hochschule Bamberg mein Chemiestudium. Hier unterzog ich mich am 3. März 1953 der Diplom-Chemiker-Vorprüfung und am 22. Juli 1953 der Ergänzungsprüfung im Wahlfach Mineralogie. In der Zeit von April 1954 bis Oktober 1954 führte ich meine Diplomarbeit aus. Am 20. April 1955 unterzog ich mich in Bamberg der Diplom-Chemiker-Hauptprüfung. Seit Mai 1955 war ich am Organisch-Chemischen Institut der Phil.-Theol. Hochschule Bamberg mit der Anfertigung der vorliegenden Arbeit beschäftigt, die ich im September 1956 zum Abschluß brachte.

